Aus der Medizinischen Klinik
und Poliklinik, Klinik B
der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. F. Loogen

RÖNTGENOLOGISCHE UND FUNKTIONSANALYTISCHE VERLAUFSUNTERSUCHUNGEN VON PATIENTEN MIT LUNGENFIBROSEN UNTERSCHIEDLICHER ÄTIOLOGIE

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
URSULA WEGENER
1984

UNIV.
LIBRARY

Aus der Medizinischen Klinik
und Poliklinik, Klinik B
der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. F. Loogen

RÖNTGENOLOGISCHE UND FUNKTIONSANALYTISCHE VERLAUFSUNTERSUCHUNGEN VON PATIENTEN MIT LUNGENFIBROSEN UNTERSCHIEDLICHER ÄTIOLOGIE

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
URSULA WEGENER
1984

"Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf"

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Brüster

Referent
gez.: Prof. Dr. Goeckenjan

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Jungblut

Meinen Eltern

in Liebe gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS Seite

1. EINLEITUNG 1

2. METHODIK 2
2.1 Auswahl der Patienten 2
2.2 Betrachtete funktionsanalytische und radiologische Parameter 6
2.3 Auswertung der Meßergebnisse 7

3. ERGEBNISSE 9

4. DISKUSSION 19
4.1 Bemerkungen zur Methodik 19
4.2 Interpretation der Ergebnisse 20
4.2.1 Überlebenswahrscheinlichkeit und Todesursachen 20
4.2.2 Funktionsparameter 24
4.2.3 Korrelationen zwischen funktionsanalytischen und röntgenologischen Befunden 26

5. ZUSAMMENFASSUNG 28

6. LITERATURVERZEICHNIS 30

1. EINLEITUNG

Das Krankheitsbild der Lungenfibrose ist radiologisch durch eine retikulo- noduläre Zeichnungsvermehrung und funktionsanalytisch durch eine restriktive Ventilationsstörung und eine Einschränkung des Gasaustausches gekennzeichnet. Als geeignete funktionsanalytische Verlaufsparameter erwiesen sich nach Stack et al. (37) die Vitalkapazität und der arterielle Sauerstoffpartialdruck; nach Gaensler et al. (14) ist die Einschränkung der funktionsanalytischen Kenngrößen nur grob mit dem Ausmaß der histopathologischen Veränderungen korreliert. Petermann (30) fand 1983 eine enge Beziehung zwischen Einschränkung der Diffusionskapazität der Lunge für CO und klinischem Verlauf. Das Ausmaß der radiologischen Veränderungen korreliert hingegen nicht mit dem klinischen Verlauf, wie aus Arbeiten von Stack et al. (37) und Crystal et al. (8) hervorgeht.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Verlauf bei Patienten mit Lungenfibrose unterschiedlicher Ätiologie anhand einer retrospektiven Studie bezüglich radiologischer und funktionsanalytischer Kenngrößen zu untersuchen. Insbesondere wurde bei Patienten mit gut dokumentiertem Langzeitverlauf geprüft, ob das Ausmaß der radiologischen Fibrosezeichen mit der Einschränkung der Lungenfunktion korreliert.

2. METHODIK

2.1 Auswahl der Patienten

Die Auswahl der insgesamt 48 Patienten (15 Männer und 33 Frauen) mit Lungenfibrose erfolgte retrospektiv aus dem Gesamtkollektiv von etwa 10000 Patienten, die im Zeitraum von 1961 bis 1982 im Kreislauf- und Atemfunktionslabor der Medizinischen Klinik der Medizinischen Akademie bzw. der Universität Düsseldorf untersucht worden sind. Auswahlkriterien waren funktionsanalytisch eine restriktive Ventilationsstörung (Abnahme der Vitalkapazität unter 20% des Sollwertes, Abnahme der Totalkapazität unter 10% des Sollwertes), eine streifige Zeichnungsvermehrung mit oder ohne Ausbildung kleiner Schatten im Röntgenbild sowie der klinische Verlauf. Von den ausgewählten 48 Patienten wiesen 20 eine histologisch gesicherte Fibrose auf.

Tabelle 1 zeigt die Einteilung der Fibrosepatienten in fünf Untergruppen sowie deren Symptomatik. Von zehn Patienten lagen keine klinischen Angaben vor. Das Ausmaß der Dyspnoe war in 14 Fällen den Unterlagen nicht zu entnehmen.

Tabelle 2 enthält das Alter aller Patienten mit Lungenfibrose sowie der fünf Untergruppen zu Beginn der klinischen Symptome, bei der ersten bzw. letzten Lungenfunktionsprüfung während des Beobachtungszeitraumes und bei Eintritt des Todes.

Tab. 1: KLINISCHE SYMPTOMATIK DER FIBROSEPATIENTEN UND EINTEILUNG IN FÜNF UNTERGRUPPEN

Gruppe	Diagnose	Anzahl	Geschlecht		Klinische Symptome zum Zeitpunkt der ersten Lungenfunktionsprüfung			
	Lungenfibrose	(n)	m	w	Husten	Auswurf	Dyspnoe	Cyanose
I	Idiopathisch	22	8	14	10	7	20	12
II	bei Sklerodermie	12	3	9	3	1	8	4
III	bei anderen Kollagenosen *	5	1	4	1	0	2	1
IV	bei Sarkoidose	5	3	2	1	0	1	1
V	aufgrund einer Strahlentherapie	4	0	4	0	0	4	0
Gesamt		48	15	33	15	8	35	18

*: Myositis (2), System. Lupus erythematodes = SLE (2), Overlap = SLE + Dermatomyositis (1)

Von den 48 Patienten mit Lungenfibrose konnten in 16 Fällen zwei oder mehr funktionsanalytische und radiologische Befunde ermittelt werden. Im Mittel betrug die Beobachtungsdauer dieser Gruppe 5,8 Jahre (0,6 bis 17,2 Jahre), die Zahl der Untersuchungsbefunde lag durchschnittlich bei 5,4 (2- 12). In der Gesamtgruppe dieser

UNIV. LIBRARY

Tab. 2: ALTER DER PATIENTEN IN JAHREN ZU BEGINN DER KLINISCHEN SYMPTOME, BEI DER ERSTEN BZW. LETZTEN LUNGENFUNKTIONSPRÜFUNG WÄHREND DES BEOBACHTUNGSZEITRAUMES UND BEI EINTRITT DES TODES.
$\bar{x}$: Mittelwerte, s_x: Standardabweichung der Einzelwerte

Gruppe	Beginn der klinischen Symptomatik				Erste Lungenfunktionsprüfung				Letzte Lungenfunktionsprüfung				Eintritt des Todes			
	n	$\bar{x}$	s_x	Altersgrenzen	n	$\bar{x}$	s_x	Altersgrenzen	n	$\bar{x}$	s_x	Altersgrenzen	n	$\bar{x}$	s_x	Altersgrenzen
I	20	51,3	15,0	20-72	22	55,9	14,6	27-75	14	59,5	11,6	28-74	14	59,5	11,6	36-74
II	9	43,6	13,9	25-67	12	47,2	14,2	28-70	7	49,3	14,2	30-71	6	57,3	14,7	34-72
III	5	45,8	8,8	37-58	5	45,8	8,8	37-58	5	48,4	9,4	39-59	2	41,5	2,1	40-43
IV	5	31,8	9,9	22-46	5	35,8	8,3	30-49	3	45,7	8,4	36-51	1	52,0	-	-
V	4	33,8	12,3	26-52	4	40,8	9,5	30-53	3	40,3	8,3	31-47	1	32,0	-	-
Gesamt	43	45,2	14,8	20-72	48	49,3	14,4	27-75	32	51,4	12,3	28-74	24	56,0	13,3	32-74

16 Patienten mit dokumentiertem Langzeitverlauf sind acht Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose enthalten.

Tabelle 3 zeigt die während des Beobachtungszeitraumes zur Behandlung der Fibrose verordnete Medikation. Überwiegend wurden Glucocorticosteroide eingesetzt, in 13 Fällen erfolgte eine Kombinationstherapie von Glucocorticosteroiden mit D- Penicillamin (3), mit Azathioprin (5), mit Sexualhormonen (2), mit Zytostatika (2) oder mit Tuberkulostatika (1). Bei 13 Patienten finden sich keine Angaben über die Therapie.

Tab. 3: THERAPIE BEI FIBROSEPATIENTEN

Gruppe	Glucocorticosteroide	D-Penicillamin (Metalcaptase)	Azathioprin (Imurek)	Sexualhormone	Tuberkulostatika	Zytostatika
I	13	1	1	0	2	0
II	5	1	2	5	0	0
III	5	0	2	0	0	0
IV	4	2	1	0	0	0
V	3	0	1	0	0	2
Gesamt	30	4	7	5	2	2

24 Patienten verstarben während des Beobachtungszeitraumes, bei 13 Patienten lag eine pulmonale Todesursache vor, 11 dieser Patienten gehörten zur Gruppe der

idiopathischen Fibrosen, die mit 14 Fällen die höchste Absterberate während des Beobachtungszeitraumes aufwies.

2.2 Betrachtete funktionsanalytische und radiologische Parameter

Von allen Patienten lagen Röntgenaufnahmen des Thorax vor, die in unterschiedlichem Ausmaß Zeichen der Lungenfibrose aufwiesen (streifige Zeichnungsvermehrung, kleine Schatten). Die Röntgenbilder der 16 Patienten mit dokumentiertem Langzeitverlauf wurden nach der ILO- Klassifikation aus dem Jahre 1980 (1) von zwei erfahrenen Untersuchern unabhängig voneinander anhand der Standardfilme bezüglich Form und Größe der kleinen Schatten und deren Streuung sowie pleuraler Veränderungen beschrieben.

Folgende Parameter der Lungenfunktion wurden ausgewertet: die Lungenvolumina Vitalkapazität, VK (n=47), Totalkapazität, TK (n=45), Residualvolumen, RV (n=45), Atemstoßwert, FEV_1 (n=46), FEV_1/VK (n=46), RV/TK (n=46); die statische Compliance, C_{stat} (n=22), der bodyplethysmographisch bestimmte Atemwegswiderstand, R_t (n=38), die arteriellen Partialdrucke von O_2 und CO_2 (paO_2: n=23, $paCO_2$: n=23) sowie die nach der Alveolarluftformel errechnete alveoloarterielle O_2- Partialdruckdifferenz, $AaDO_2$ (n=22). Alle statischen und dynamischen Lungenvolumina wurden als Relativwerte, bezogen auf die zugehörigen EGKS- Sollwerte (20), angegeben.

2.3 Auswertung der Meßergebnisse

Von 43 Patienten mit Lungenfibrose war der Verlauf der Erkrankung bekannt. Die Absterbekurven dieser Patienten sowie die der Untergruppen I und II wurden mit der Absterbekurve einer alters- und geschlechtsentsprechenden Durchschnittsbevölkerung verglichen. Die Berechnung erfolgte nach der "Life Table"- Methode (6).
Von allen Funktionsparametern der ersten von den Patienten erhobenen Lungenfunktionsprüfung (Erstwerte) wurden Mittelwert und Standardabweichung der Einzelwerte für die Untergruppen I bis V errechnet und nach dem U- Test auf ihre Signifikanz geprüft.
Für die Erstwerte aller Patienten wurden Mittelwerte gebildet, die den Mittelwerten der Funktionsdaten aus dem letzten Lebensjahr der verstorbenen Patienten gegenübergestellt wurden. Die Unterschiede wurden nach dem U- Test auf ihre Signifikanz überprüft.
Als der am häufigsten bestimmte Funktionsparameter lag die Vitalkapazität bei 47 Patienten vor. Daher wurden für diesen Parameter in den Gruppen I und II die Werte der noch lebenden Patienten mit dokumentiertem Langzeitverlauf denen der verstorbenen gegenübergestellt. Wegen der geringen Patientenzahlen in den übrigen Untergruppen (s. Tab. 1) wurde auf eine Darstellung einzelner Funktionsparameter bzw. auf eine statistische Auswertung verzichtet.
Bei den 16 Patienten mit dokumentiertem Langzeitverlauf

wurden die Funktionsparameter mit der Streuung der kleinen Schatten sowie deren Form und Größe im Röntgenbild korreliert, und zwar für jeden einzelnen Patienten (Spearman' scher Korrelationskoeffizient), für die Gesamtgruppe (n=16) und die Patienten der Untergruppen I (n=8), II (n=3) und III (n=4).

3. ERGEBNISSE

Die wesentlichen Ergebnisse der Verlaufsuntersuchungen an 48 Patienten mit Lungenfibrose sind in den Tabellen 2, 4 und 5 und den Abbildungen 1 bis 7 zusammengefaßt.

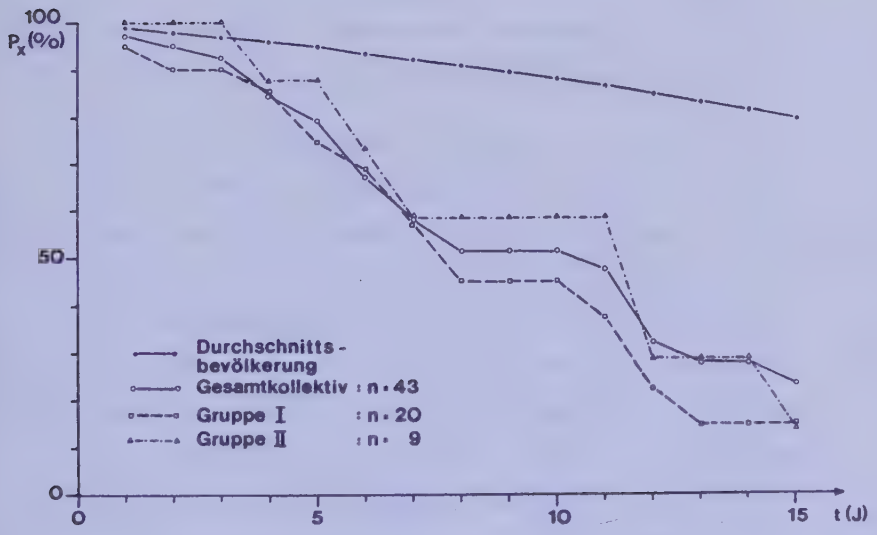

Abb. 1: JÄHRLICHE ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT (P_x) DES GESAMTKOLLEKTIVS DER PATIENTEN MIT LUNGENFIBROSE SOWIE DER UNTERGRUPPEN I (IDIOPATHISCHE FIBROSE) UND II (FIBROSE BEI SKLERODERMIE), BEZOGEN AUF DEN ZEITRAUM NACH AUFTRETEN DER ERSTEN SYMPTOME. Die P_x- Werte des Gesamtkollektivs der Patienten mit Fibrose wurden mit denen einer gleichaltrigen Durchschnittsbevölkerung verglichen.

Nach Abb. 1 ist die Überlebenswahrscheinlichkeit, P_x, des Gesamtkollektivs der Fibrosepatienten gegenüber einer alters- und geschlechtsentsprechenden Durchschnittsbevölkerung deutlich vermindert. 15 Jahre nach Auftreten der ersten Symptome liegt P_x bei 15% für das Gesamtkollektiv gegenüber 79% für die Durchschnittsbevölkerung. Im Vergleich zu den Patienten mit Lungenfibrose bei Sklerodermie (Gruppe II) weisen die Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (Gruppe I) eine noch geringere Überlebenswahrscheinlichkeit auf.

Wie aus Tab. 2 (s. Methodik) hervorgeht, ist der Zeitraum zwischen Auftreten der ersten klinischen Symptome seitens der Lungenfibrose und dem Eintritt des Todes bei den Patienten mit idiopathischer Fibrose geringer als bei denen mit Sklerodermie und Lungenfibrose. Der Anteil der Verstorbenen lag in diesen beiden Untergruppen mit 70% bzw. 66,6% höher als in allen anderen Untergruppen. Hierbei ist aber zu berücksichtigen, daß in der Gruppe I elf von 14 Patienten infolge einer respiratorischen Insuffizienz verstarben, in der Gruppe II hingegen bei keinem der sechs verstorbenen Patienten eine eindeutig pulmonale Todesursache zu ermitteln war.

In Tabelle 4 sind Mittelwerte, $\bar{x}$, und Standardabweichungen aller Erstwerte der untersuchten Lungenfunktionsparameter für die Untergruppen I bis V dargestellt.

Tab. 4: MITTELWERTE ($\bar{x}$) UND STANDARDABWEICHUNGEN DER EINZELWERTE (s_x) DER ERSTWERTE ALLER UNTERSUCHTEN LUNGENFUNKTIONSPARAMETER FÜR DIE UNTERGRUPPEN I BIS V DER FIBROSEPATIENTEN.

Erste Lungenfunktionsprüfung		Gruppe I			Gruppe II			Gruppe III			Gruppe IV			Gruppe V		
Parameter	Dimension	n	$\bar{x}$	s_x	n	$\bar{x}$	s_x	n	$\bar{x}$	s_x	n	$\bar{x}$	s_x	n	$\bar{x}$	s_x
VK/VK_{Soll}	%	21	44,9	16,5	12	55,3	14,2	5	54,2	10,4	5	58,0	11,5	4	54,0	18,5
RV/RV_{Soll}	%	19	86,1	35,7	12	87,8	33,5	5	104,2	34,8	5	140,2	86,9	4	114,3	46,9
TK/TK_{Soll}	%	19	59,3	16,6	12	65,8	17,8	5	69,6	15,2	5	81,0	21,4	4	71,0	22,6
RV/TK	%	20	48,3	14,0	12	41,3	10,8	5	44,6	7,4	5	46,8	15,1	4	47,0	9,9
FEV_1/FEV_{1Soll}	%	20	44,4	18,8	12	57,9	11,4	5	53,2	6,8	5	42,8	15,8	4	52,3	20,7
FEV_1/VK	%	20	69,8	11,9	12	80,6	10,8	5	75,4	7,2	5	57,0	16,5	4	74,3	10,1
R_t	cmH_2O s/l	16	3,4	2,5	8	1,8	0,5	5	3,0	1,7	5	5,6	3,7	4	3,9	0,9
$C_{stat.}$	ml/cmH_2O	7	136,6	64,5	5	138,4	98,7	4	103,8	63,2	4	146,3	46,2	2	83,5	95,5
paO_2	torr	12	64,8	14,1	4	84,8	5,1	4	72,8	7,2	1	80,0	0	2	76,5	9,2
$paCO_2$	torr	13	38,7	8,9	4	40,2	2,3	3	40,3	4,1	1	40,5	0	2	33,4	4,8
$AaDO_2$	torr	12	37,2	15,9	4	16,1	5,8	3	25,3	6,5	1	20,4	0	2	32,4	14,9

Die nach dem U- Test ermittelten signifikanten Unterschiede zwischen den Untergruppen sind Tabelle 5 zu entnehmen, die Signifikanzgrenzen sind in Klammern angegeben.

Tab. 5: SIGNIFIKANTE UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DEN UNTERGRUPPEN NACH DEM U- TEST FÜR DIE ERSTWERTE DER FUNKTIONSPARAMETER.

Funktionsanalytische Parameter (P)

TK/TK_{Soll} (P)	FEV_1/FEV_{1Soll} (P)	FEV_1/VK (P)	paO_2 (P)	$AaDO_2$ (P)	R_t (P)
I < IV (0,05)	I < II (0,02)	I < II (0,02)	I < II (0,02)	I > II (0,01)	II < IV (0,002)
		II > IV (0,01)			II < V (0,01)

VK, TK, FEV_1 und statische Compliance - Parameter, die auf eine restriktive Ventilationsstörung hinweisen - sind nach den Abb. 2 und 3 ebenso wie der paO_2 gegenüber der Norm deutlich erniedrigt, während der bodyplethysmographisch bestimmte Atemwegswiderstand R_t sowie das Verhältnis FEV_1/VK nicht von der Norm abweichen, die $AaDO_2$ hingegen erhöht ist. Die Gegenüberstellung der Erstwerte aller Patienten und der innerhalb des letzten Lebensjahres erhobenen Meßwerte der verstorbenen Patienten

(Abb. 2 und 3) weist nach dem U- Test signifikante Unterschiede für die VK ($P \leq 0,04$), für FEV_1 ($P \leq 0,005$), für FEV_1/VK ($P \leq 0,02$) sowie für den paO_2 ($P \leq 0,005$) und die $AaDO_2$ ($P \leq 0,005$) auf.

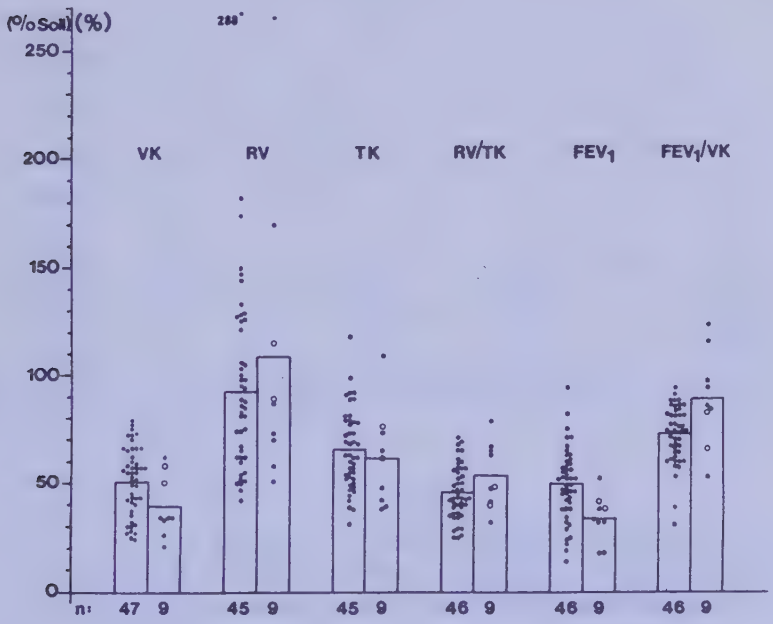

Abb.2: LUNGENVOLUMINA ALLER UNTERSUCHTEN PATIENTEN MIT LUNGENFIBROSE. Gegenüberstellung der Mittelwerte der ersten verfügbaren Funktionsdaten (linke Säule) sowie der innerhalb des letzten Lebensjahres erhobenen Meßwerte der verstorbenen Patienten (rechte Säule). Angaben von VK, RV, TK und FEV_1 in Prozent des Sollwertes (% Soll) und von RV/TK und FEV_1/VK in Prozent (%).
Punkte: Einzelwerte der untersuchten Patienten.
Kreise: Einzelwerte der an nicht pulmonalen Ursachen verstorbenen Patienten.

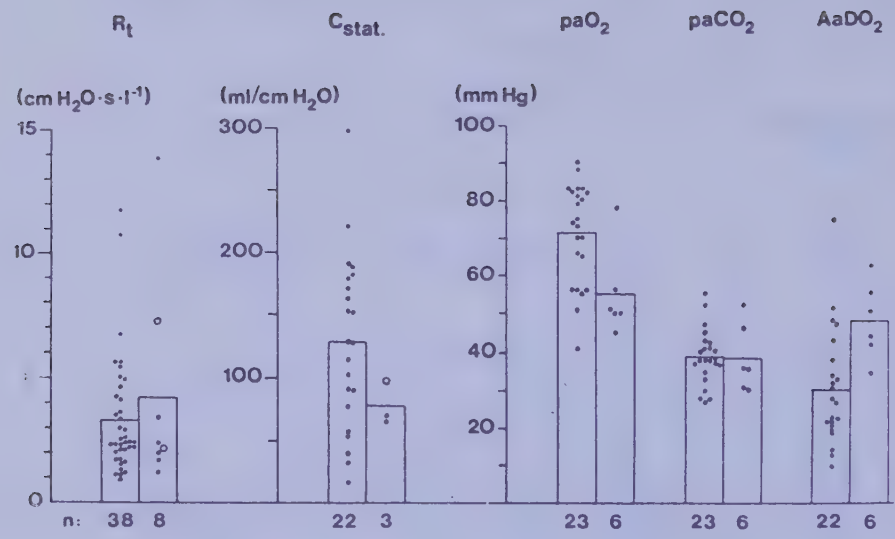

Abb. 3: ATEMWEGSWIDERSTAND (R_t), STATISCHE COMPLIANCE (C_{stat}), BLUTGASE (paO_2, $paCO_2$) UND ALVEOLO- ARTERIELLE SAUERSTOFF-PARTIALDRUCKDIFFERENZ ($AaDO_2$) ALLER UNTERSUCHTEN PATIENTEN MIT LUNGENFIBROSE. Kennzeichnung von Einzel- und Mittelwerten s. Abb. 2.

Die in Abb. 4a und 4b dargestellten Einzelverläufe von Patienten der Gruppen I und II belegen die starke intra- und interindividuelle Streuung. Gegenüber den Patienten mit Sklerodermie sind die VK- Werte der Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose insgesamt erniedrigt.

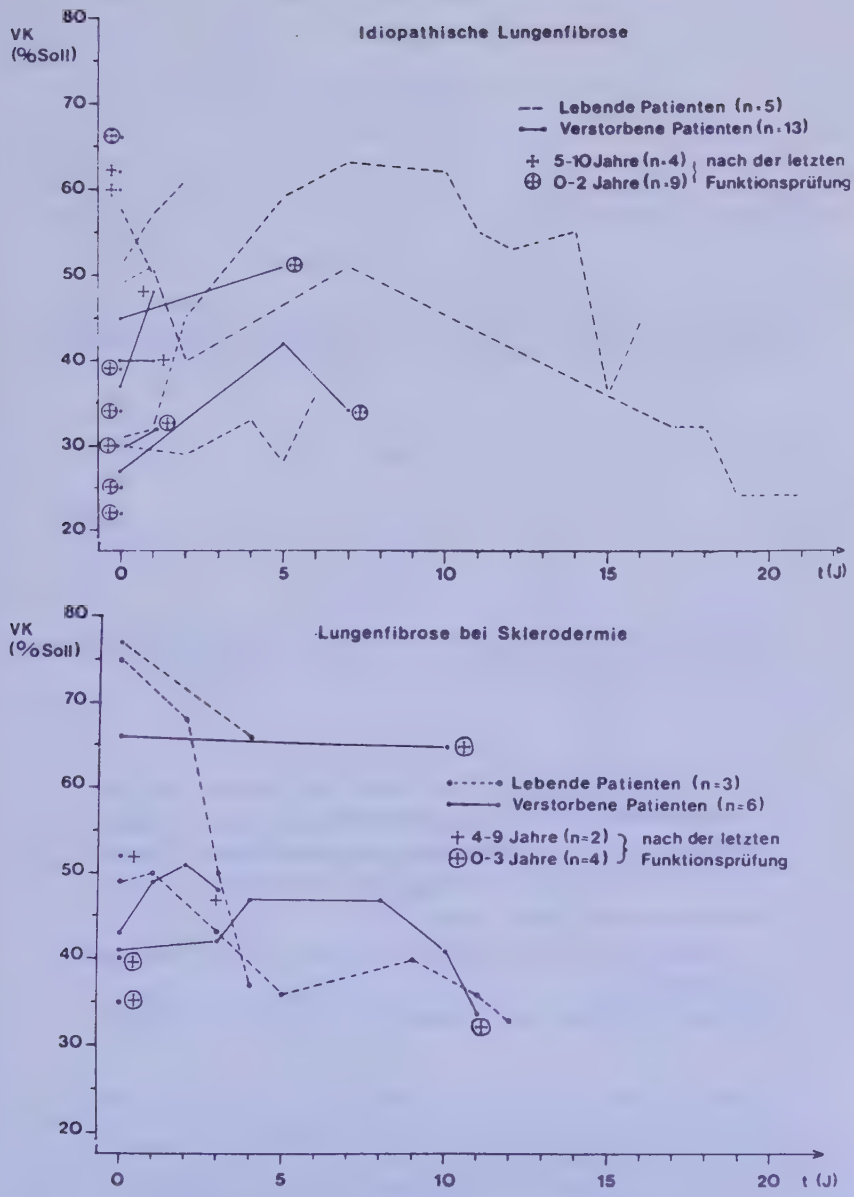

Abb. 4: EINZELVERLÄUFE DER VITALKAPAZITÄT, IN PROZENT DES SOLLWERTES, BEI PATIENTEN MIT IDIOPATHISCHER LUNGENFIBROSE (4a) UND SOLCHEN MIT LUNGENFIBROSE BEI SKLERODERMIE (4b).

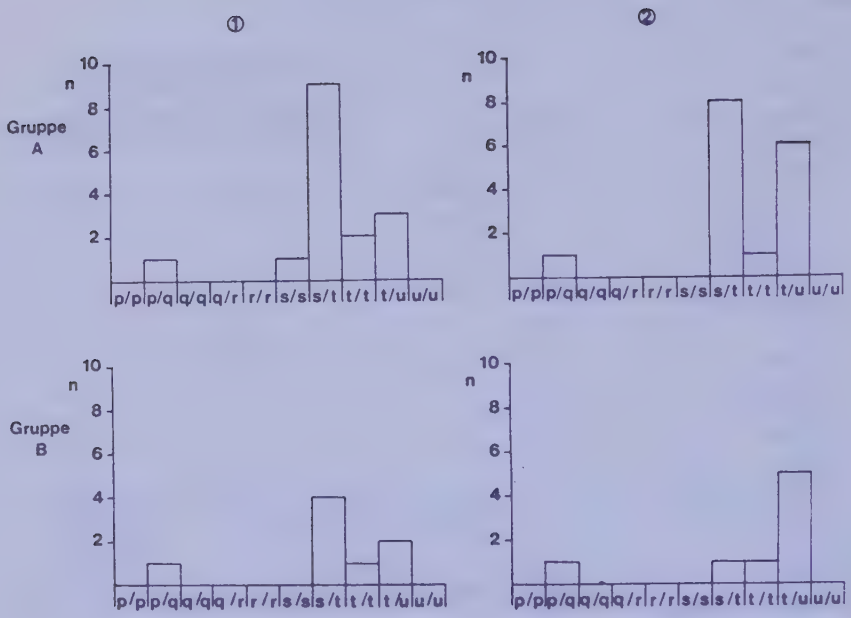

Abb. 5: VERTEILUNGSMUSTER VON FORM UND GRÖSSE DER KLEINEN SCHATTEN IM RÖNTGENBILD NACH DER ILO- KLASSIFIKATION (1) BEI ALLEN FIBROSEPATIENTEN MIT DOKUMENTIERTEM LANGZEITVERLAUF (GRUPPE A: n=16) UND BEI DER UNTERGRUPPE DER PATIENTEN MIT IDIOPATHISCHER LUNGENFIBROSE (GRUPPE B: n=8).

① : Röntgenbefunde zum Zeitpunkt der ersten Lungenfunktionsprüfung.

② : Röntgenbefunde zum Zeitpunkt der letzten Funktionsanalyse.

In den Abbildungen 5 und 6 sind die unterschiedlichen Verteilungsmuster bezüglich Form und Größe der kleinen Schatten und deren Streuung im Röntgenbild von der ge-

samten Gruppe der 16 Patienten mit dokumentiertem Langzeitverlauf und der Untergruppe der acht Patienten mit idiopathischer Fibrose gegenübergestellt. Größe und Streuung der kleinen Schatten nehmen zwischen erstem und letzten Untersuchungszeitpunkt deutlich zu. Dies ist wesentlich durch die Zunahme der Veränderungen bei den Patienten mit idiopathischer Fibrose bedingt. Der Zeitraum zwischen erster und letzter verfügbarer Röntgenuntersuchung lag zwischen einem und 18 Jahren, im Mittel bei 6,3 Jahren.

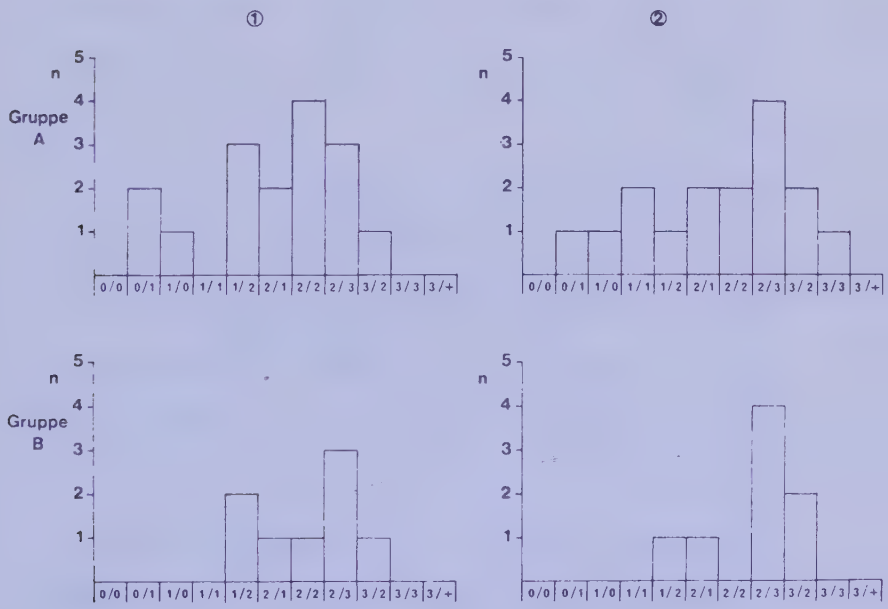

Abb. 6: STREUUNG DER KLEINEN SCHATTEN IM RÖNTGENBILD NACH (1) BEI ALLEN FIBROSEPATIENTEN MIT DOKUMENTIERTEM LANGZEITVERLAUF (GRUPPE A: n=16) UND BEI DER UNTERGRUPPE DER PATIENTEN MIT IDIOPATHISCHER LUNGENFIBROSE (GRUPPE B: n=8). ① u. ② s.Abb.5

Die Korrelation zwischen Streuung bzw. Form und Größe der kleinen Schatten im Röntgenbild und den Lungenfunktionsparametern für die Gruppe der 16 Patienten mit Langzeitverlauf ergab keine signifikanten Beziehungen. Wie aus Abb. 7 hervorgeht, läßt die Vitalkapazität trotz der ausgeprägten intraindividuellen Variabilität tendenziell eine Abnahme der Meßwerte mit zunehmender Streuung der kleinen Schatten im Röntgenbild erkennen.

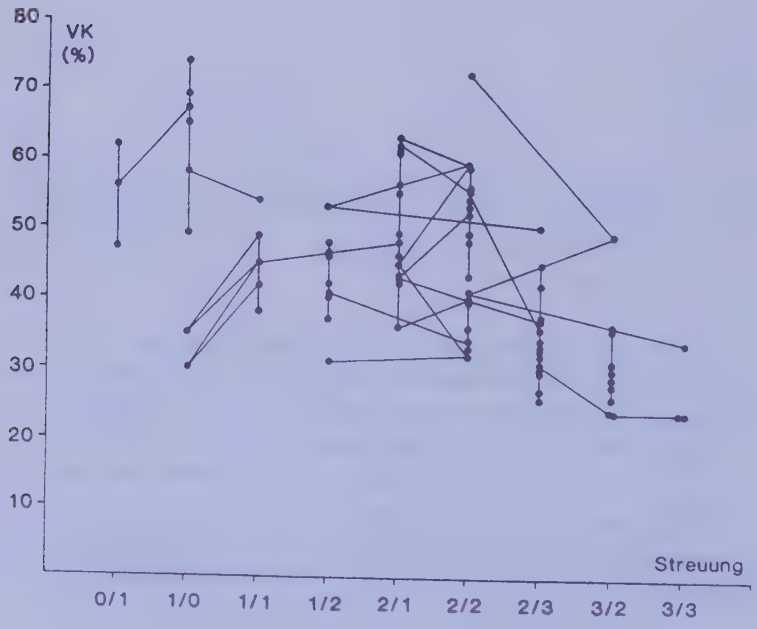

Abb. 7: VITALKAPAZITÄT DER 16 FIBROSEPATIENTEN MIT LANGZEITVERLAUF IN ABHÄNGIGKEIT VON DER STREUUNG DER KLEINEN SCHATTEN IM RÖNTGENBILD.

4. DISKUSSION

4.1 Bemerkungen zur Methodik

Aus dem retrospektiven Charakter der Studie sind folgende Gesichtspunkte kritisch zu analysieren:

1.) Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, sind die nach der Ätiologie eingeteilten Gruppen der 48 Patienten mit Lungenfibrose unterschiedlich groß. Wegen der geringen Fallzahlen in den Gruppen III - V konnte eine Berechnung der jährlichen Überlebenswahrscheinlichkeit nur für das Gesamtkollektiv und die Untergruppen I und II durchgeführt werden.

2.) Auch konnten nur die in dem Untersuchungszeitraum (1961-1982) gemessenen Lungenfunktionsparameter berücksichtigt werden (s. Methodik). Insbesondere lassen sich aus der vorliegenden Studie keine Angaben darüber machen, ob die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid als Verlaufsparameter bei Patienten mit Lungenfibrose geeignet ist, wie dies von Petermann angegeben wurde (30).

3.) Ferner war die Korrelation zwischen röntgenologischen und funktionsanalytischen Befunden dadurch erschwert, daß Röntgenuntersuchung und Lungenfunktionsprüfung nicht immer am gleichen Tage stattfanden. Die Korrelationsanalyse zwischen Funktion und Röntgenbild basiert daher nur auf einer Gruppe aus 16 von 48 Patienten, von denen ein mindestens zweijähriger Verlauf mit

zeitlich übereinstimmenden Befunden vorlag. Angesichts der geringen Fallzahl und der geringen Anzahl von Verlaufsbeobachtungen sind signifikante Korrelationen zwischen Fibrosezeichen im Röntgenbild und Funktionseinschränkungen statistisch nicht zu sichern, wohl aber im Falle der VK, des am häufigsten bestimmten Parameters, tendenziell zu erkennen.

4.2 Interpretation der Ergebnisse

4.2.1 Überlebenswahrscheinlichkeit und Todesursachen

Die gegenüber der Durchschnittsbevölkerung verminderte Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit Lungenfibrose (Abb.1) stimmt mit den in der Literatur verfügbaren Daten gut überein (Tab. 6).
Signifikante Unterschiede der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose und solchen mit Lungenfibrose bei Sklerodermie konnten in unserer Studie nicht gesichert werden. Die Ähnlichkeit beider Kurvenverläufe legt den Schluß nahe, daß bei den Patienten mit Sklerodermie und Lungenfibrose die Lungenbeteiligung zum limitierenden Faktor der Lebenserwartung werden kann. Gemeinsam ist beiden Kollektiven der gegenüber den anderen Untergruppen (Tab. 2) deutlich höhere Anteil der Verstorbenen. Das frühzeitigere Auftreten klinischer Symptome bei Patienten mit Skleroder-

Tab. 6: 5- JAHRES- ÜBERLEBENSRATE BEI PATIENTEN MIT LUNGENFIBROSEN UNTERSCHIEDLICHER ÄTIOLOGIE.
n: Anzahl der untersuchten Patienten (Literaturübersicht)

Autoren	Jahr	n	Ätiologie der Fibrose	5-Jahres-Überlebensrate	Krankheitsdauer (1.Symptome - Eintritt des Todes)
Medsger et al. (24)	1971	40 ♀ 19 ♂ 44 ♀ 22 ♂ ges. 309	Sklerodermie ohne Organbeteiligung (Lunge, Herz, Nieren) Sklerodermie	86% 67%) < 45 Jährige 66% 43%) > 45 Jährige 48%	
Stack et al. (37)	1972	96	Kryptogene fibrosierende Alveolitis	43% bei erfolgreicher, 20% erfolgloser Therapie	
Dill et al.(9)	1975	11	Krypt. fibr. Alveolitis		9 Monate - 14 Jahre
Cegla und Matthys (5)	1976	260	Idiopathische fibrosierende Alveolitis	25% ♂ 14% ♀	
Schwarz et al.(35)	1976	6	Poly-/Dermatomyositis		1 - 10 Jahre
Carrington et al. (3)	1978	40 53	desquamative } interstitial pneumonia usual }	4,8% 44,6%	$\bar{x}$ = 12,2 Jahre $\bar{x}$ = 5,6 Jahre

Tab. 6: (Fortsetzung)

Autoren	Jahr	n	Ätiologie der Fibrose	5-Jahres-Überlebensrate	Krankheitsdauer
Jezek et al.(17)	1980	56	Kryptogene fibrosierende Alveolitis	ca. 79% < 30 Jährige ca. 42% > 30 Jährige	
Turner-Warwick et al.(39)	1980	209	Kryptogene fibrosierende Alveolitis	ca. 55% < 50 Jährige ca. 49% 50-59 Jährige ca. 35% 60-69 Jährige ca. 11% > 70 Jährige ca. 53% ♀, ca. 40% ♂	$\bar{x}$ = 3,2 Jahre (Verstorbene) $\bar{x}$ = 8,8 Jahre (Lebende)
Rudd et al.(32)	1981	91	Kryptogene fibrosierende Alveolitis	83% bei erfolgreicher, 70% erfolgloser Therapie	
Wright et al.(42)	1981	62	Krypt. fibr. Alveol.	50%	
Eigene Untersuchung	1984	43 20 9	Lungenfibrosen unterschiedl. Ätiologie Idiopath. Lungenfibrose Fibrose bei Sklerodermie	78% 73% 87%	

mie im Vergleich zu denen mit idiopathischer Fibrose ist wohl auf die Beteiligung verschiedener extrapulmonaler Organsysteme zurückzuführen. Dies läßt sich auch dadurch belegen, daß die für die Fibrose typischen klinischen Symptome Dyspnoe und Husten bei den Patienten mit Sklerodermie seltener auftreten als bei denen mit idiopathischer Fibrose (Tab. 1), oder, anders formuliert, daß die initiale Symptomatik bei Patienten mit Sklerodermie nicht durch die Lungenbeteiligung geprägt wird. Hiermit kann auch die längere Zeitspanne zwischen Beginn der klinischen Symptome und dem Eintritt des Todes bei Patienten mit Sklerodermie gegenüber der Gruppe der idiopathischen Fibrosen erklärt werden, zumal aus der Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeiten eine raschere Progredienz der Erkrankung für die Patienten mit idiopathischer Fibrose nicht eindeutig abzulesen war. Nach Medsger (24) lag die Überlebensrate der Patienten mit Fibrose und Sklerodermie niedriger bei Frauen gegenüber Männern, bei Negern gegenüber der weißen Bevölkerung, bei den Patienten mit einem Lebensalter von weniger als 45 Jahren gegenüber den Älteren, außerdem sank die Überlebensrate bei Nieren- oder Herzbeteiligung.
Allerdings verstarben in unserer Studie die Patienten mit Sklerodermie überwiegend an nicht pulmonalen Todesursachen, während bei den Patienten mit idiopathischer Fibrose in 79% eine pulmonale Todesursache nachgewiesen

werden konnte. In der Literatur schwanken die Angaben über respiratorische Todesursachen bei idiopathischen Lungenfibrosen beträchtlich. So spricht Stableforth (36) von ca. 30%, Thomas (38) dagegen von 80%, während Wright et al.(42) und Turner- Warwick et al.(39) in 55% respiratorische Todesursachen ermitteln konnten. Stack et al.(37) schließlich berichteten über 68% respiratorische und fanden übereinstimmend mit Crystal et al.(7) in 20% kardiovaskuläre Todesursachen. Dabei wurde das Bronchialkarzinom mit 7% gesondert angeführt.

4.2.2 Funktionsparameter

Die erste Lungenfunktionsuntersuchung der Patienten mit Lungenfibrose unterschiedlicher Ätiologie ergab, wie auch von zahlreichen anderen Autoren beschrieben (2, 4, 7-12, 16, 19, 21-23, 27-29, 33-36, 40), eine restriktive Ventilationsstörung mit Einschränkung der VK, TK und des Atemstoßwertes bei normaler relativer Einsekundenkapazität. Nur bei den Patienten mit Sarkoidose (Tab. 4) wiesen der erhöhte Atemwegswiderstand und die gegenüber dem Sollwert reduzierte relative Einsekundenkapazität auf das Vorliegen einer Atemwegsobstruktion hin. Auch Meier- Sydow et al.(25,26) beschrieben eine obstruktive Ventilationsstörung bei Patienten mit Sarkoidose. In der Literatur (2, 4, 7, 8, 10-12, 15, 16, 19, 21-23, 27-29, 35, 36) gilt die reduzierte Diffusionskapazität für Koh-

lenmonoxid als zusätzliche charakteristische Funktionsstörung bei Fibrosepatienten, Angaben über eine Einschränkung dieses Parameters waren den uns vorliegenden Daten nicht zu entnehmen.

Eine signifikante arterielle Hypoxämie bei der Erstuntersuchung konnte nur in der Gruppe der Patienten mit idiopathischer Fibrose festgestellt werden, die $AaDO_2$ war in allen untersuchten Gruppen erhöht, am ausgeprägtesten bei den Patienten mit idiopathischer Fibrose. Ähnliche Angaben liegen je nach Schweregrad der Fibrose auch in der Literatur (3, 4, 7, 10, 13, 14, 19, 23, 31, 38) vor. Belastungsuntersuchungen wurden bei unseren Patienten nicht durchgeführt, als typisch gilt ein Abfall des paO_2 bzw. ein Anstieg der $AaDO_2$ unter körperlicher Belastung (3, 10, 13, 14, 19, 31, 38).

Die Wertigkeit der Lungenfunktionsparameter bei der Beurteilung der Funktionseinschränkung wird allerdings durch die hohe intraindividuelle Streuung im Längsschnitt beeinträchtigt, die am Beispiel der VK in den Abb. 4a und 4b für die Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose und Sklerodermie modellhaft dargestellt ist. Eine ähnlich hohe Streuung wurde auch bei anderen Fibroseformen, z. B. der Silikose und Asbestose, für verschiedene Funktionsparameter nachgewiesen (41).

Die im Vergleich der ersten mit den letzten, kurz vor dem Tode erhobenen Daten signifikante Abnahme (s. Abb. 2 und 3) von VK, FEV_1, FEV_1/VK sowie paO_2 und Zunahme der $AaDO_2$

weisen auf die prognostische Bedeutung dieser Kenngrößen hin. Dabei kommt insbesondere den von der Mitarbeit der Patienten unabhängigen Parametern $AaDO_2$ und paO_2 ein hoher Stellenwert zu. Nach Petermann (30) und Kappos et al.(18) gilt auch die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid als geeigneter Verlaufsparameter bei Lungenfibrosen, wobei jedoch infolge der Beeinflussung dieses Parameters durch verschiedene Inhomogenitäten (Belüftungs-/Durchblutungs-, Diffusionskapazität-/Belüftungs- und Belüftungs-/Volumen- Verhältnisse) keine signifikante Beziehung zum morphologischen Substrat der Fibrose besteht (13). Nach den sorgfältigen Untersuchungen von Fulmer et al.(13) korrelierten von den Funktionsparametern paO_2 und $AaDO_2$ unter Belastung am besten mit dem morphologischen Schweregrad der Fibrose, nicht jedoch die Lungenvolumina und die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid.

4.2.3 Korrelationen zwischen funktionsanalytischen und röntgenologischen Befunden

In der Literatur finden sich nur spärliche Angaben über vergleichende radiologische und funktionsanalytische Untersuchungen an Patienten mit Lungenfibrose.
Während Carrington et al.(3) bei Patienten mit Usual Interstitial Pneumonia (UIP) eine enge Beziehung zwischen funktionsanalytischen Kenngrößen, insbesondere dem Abfall des paO_2 bzw. dem Anstieg der $AaDO_2$ unter körperlicher

Belastung, und dem Ausmaß der Fibrosezeichnung im Röntgenbild beschrieben, fanden Stack et al.(37) eine schlechte Korrelation zwischen radiologischen und funktionsanalytischen Befunden. Nach Crystal et al.(7) ging von den Funktionsgrößen nur eine Einschränkung der Lungenvolumina mit dem Schweregrad röntgenologischer Veränderungen bei Fibrose einher, nach Turner- Warwick et al. (39) ließ sich eine signifikante Beziehung zwischen Ausmaß der Fibrose im Röntgenbild und der Totalkapazität jedoch nicht sichern. Gaensler et al.(14) kommen endlich zu dem Schluß, daß die radiologischen Kriterien des Schweregrades der Lungenfibrose revisionsbedürftig sind und sorgfältiger pathologisch- anatomischer bzw. physiologischer Korrelationen bedürfen.

Wegen der geringen Zahl der in unserer Studie zur Verfügung stehenden gleichzeitig erhobenen radiologischen und funktionsanalytischen Befunde war nur bei 16 Patienten mit dokumentiertem Langzeitverlauf eine Auswertung der Funktionsdaten und der Röntgenbilder bezüglich Streuung und Größe der kleinen Schatten nach der ILO- Klassifikation (1) möglich. Nach Abb. 7 fand sich hier tendenziell eine Abnahme der VK mit zunehmender Streuung der kleinen Schatten im Röntgenbild. Hierzu sind weitere umfangreiche Studien bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose erforderlich.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Um die Aussagekraft funktionsanalytischer und radiologischer Parameter für den Verlauf von Lungenfibrosen beurteilen zu können, erfolgte retrospektiv eine Analyse dieser Kenngrößen bei 48 Patienten mit Lungenfibrosen unterschiedlicher Ätiologie über einen Beobachtungszeitraum von 21 Jahren. Im einzelnen handelte es sich um idiopathische Lungenfibrosen (n=22) sowie um Fibrosen bei Sklerodermie (n=12), anderen Kollagenosen (n=5), Sarkoidose (n=5) und um Strahlenfibrosen (n=4). Die Auswertung der funktionsanalytischen Parameter umfaßte die Vitalkapazität, VK, Totalkapazität, TK, das Residualvolumen, RV, den Atemstoßwert, FEV_1, die Verhältnisse RV/TK und FEV_1/VK, den Atemwegswiderstand, R_t, die statische Compliance, C_{stat}, sowie die Blutgase und die alveolo- arterielle O_2- Partialdruckdifferenz, $AaDO_2$.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Fibrosepatienten lag nach 15 Jahren bei 15% gegenüber 79% bei einer alters- und geschlechtsentsprechenden Durchschnittsbevölkerung. Der Zeitraum zwischen Auftreten der ersten klinischen Symptome und dem Tode war in der Untergruppe der idiopathischen Fibrose (n=22) geringer, der Anteil der Verstorbenen mit 70% höher als in den übrigen Untergruppen der Fibrosepatienten. Funktionsanalytisch fanden sich bei der Erstuntersuchung eine Erniedrigung

der Parameter VK, TK, FEV_1 und C_{stat} sowie erhöhte Werte $AaDO_2$, wobei die VK bei den Patienten mit idiopathischer Fibrose niedriger lag als bei denen mit Fibrose und Sklerodermie. Als prognostisch ungünstig erwiesen sich ein Abfall der VK und des paO_2 sowie ein Anstieg der $AaDO_2$.

Die bei 16 Patienten mit dokumentiertem Langzeitverlauf durchgeführte Korrelation der Funktionsparameter mit dem Ausmaß der Streuung sowie Form und Größe der kleinen Schatten im Röntgenbild ergab keine hochsignifikanten Beziehungen, tendenziell ließ sich eine Abnahme der VK mit zunehmender Streuung der kleinen Schatten im Röntgenbild nachweisen. Die fehlende Signifikanz läßt sich mit Hilfe der großen intraindividuellen Streuung der Funktionsparameter wie auch mit der geringen Fallzahl dieser Gruppe erklären.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. BOHLIG, H., FISCHEDICK, O., STENDER, H. - St.:
Zur Weiterentwicklung der Internationalen Staublungenklassifikation (ILO 1980, Genf).
Roentgen - Bl. 34, 1 - 8 (1981)

2. BÜHLMANN, A.A.:
Klinische Funktionsdiagnostik bei interstitiellen Lungenerkrankungen.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 81, 359 - 370 (1975)

3. CARRINGTON, C.E., GAENSLER, E.A., COUTU, R.E., FITZGERALD, M.X., GUPTA, R.G.:
Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia.
N. Engl. J. Med. 298, 801 - 9 (1978)

4. CEGLA, U.H.:
Idiopathisch fibrosierende Alveolitis.
Fortschr. Med. 95 Nr. 35, 2157 - 61 (1977)

5. CEGLA, U.H., MATTHYS, H.:
Verlaufsformen und Prognose der idiopathisch fibrosierenden Alveolitis.
Prax. Pneumol. 30, 668 - 673 (1976)

6. COLTON, T.:
Longitudinal studies and the use of the life table.
in: Colton, T.: Statistics in Medicine, p. 237 - 250
Little + Brown, Boston (1974)

7. CRYSTAL, R.G., FULMER, J.D., ROBERTS, W.C., MOSS, M.L., LINE, B.R., REYNOLDS.,H.Y.:
Idiopathic Pulmonary Fibrosis - Clinical, histologic, radiographic, physiologic, scintigraphic, cytologic, and biochemical aspects.
Annals of Internal Medicine 85, 769 - 88 (1976)

8. CRYSTAL, R.G., GADEK, J.E., FERRANS, V.J., FULMER,J.D., LINE, B.R., HUNNINGHAKE, G.W.:
Interstitial lung disease: Current concepts of pathogenesis, staging and therapy.
Am. J. Med. 70, 542 - 568 (1981)

9. DILL, J., GHOSE, T., LANDRIGAN, P., Mac KEEN, A.D., Mac NEIL, A.R.:
Cryptogenic Fibrosing Alveolitis.
Chest 67, 411 - 416 (1975)

10. FRASER, R.G., PARÉ, J.A.P.:
Diffuse fibrosing alveolitis, chronic interstitial pneumonia, diffuse interstitial fibrosis and the end-stage lung.
in: Fraser, R.G., Paré, J.A.P.: Diagnosis of Diseases of the Chest, Vol. III, Chapt. 14, p. 1690 - 1707
Saunders, Philadelphia, London, Toronto (^{2}1979)

11. FREY, D.:
Lungenfunktionsprüfungen bei Lungenfibrosen - Zur Diagnostik und Verlaufskontrolle.
Prax. Pneumol. 30, 624 - 627 (1976)

12. FULMER, J.D., ROBERTS, W.C., CRYSTAL, R.G.:
Diffuse Fibrotic Lung Disease: A Correlative Study.
Chest 69, 263 - 265 (1976, Febr., 2. Suppl.)

13. FULMER, J.D., ROBERTS, W.C., von GAL, E.R., CRYSTAL, R.G.:
Morphologic- Physiologic Correlates of the Severity of Fibrosis and Degree of Cellularity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
J. Clin. Invest. 69, 665 - 676 (1979)

14. GAENSLER, E.A., CARRINGTON, C.B., COUTU, R.E., FITZGERALD, M.N.:
Radiographic, physiologic, pathologic correlations in interstitial pneumonias.
in: Basset, F., Georges, R. (eds.): Alveolar interstitium of the lung. Pathologic and physiological aspects.
Progress in respiratory research. Vol. 8, 223 - 241
S. Karger, Basel (1975)

15. HOLLAND, R.A.B., BLACKET, R.B.:
Pulmonary function in the Hamman - Rich syndrome. The abnormalities of ventilation, blood gases and diffusion at rest and on exercise.
Am. J. Med. 29, 955 - 966 (1960)

16. HUGHES, D.T.D., LEE, F.I.:
Lung function in patients with systemic sclerosis.
Thorax 18, 16 - 20 (1963)

17. JEZEK, V., FUCIK, J., MICHALJANIC, A., JEZKOVA, L.:
The Prognostic Significance of Functional Tests in Kryptogenic Fibrosing Alveolitis.
Bull. europ. Physiopath. resp. 16, 711 - 720 (1980)

18. KAPPOS, A.D., MEIER- SYDOW, J.:
Der Stellenwert von Messungen der Diffusionskapazität (D_{CO}-SB) zur Abschätzung des Verlaufs von idiopathischen Lungenfibrosen.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 83, 1461 - 1464 (1977)

19. KEOGH, B.A., CRYSTAL, R.G.:
Clinical Significance of Pulmonary Function Tests. Pulmonary Function Testing in Interstitial Pulmonary Disease. What does it tell us?
Chest 78, 856 - 865 (1980)

20. KOMMISSION DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN:
Leitfaden für die praktische Durchführung der Untersuchung der ventilatorischen Funktion durch die Spirometrie.
Schr. Arbeitshygiene u. Arbeitsmedizin, 2nd ed., Nr. 11, Luxemburg (1972)

21. KROIDL, R.F., AMTHOR, M., WAGEMANN, W., MEIER-SYDOW, J., THIEL, Cl., KRONENBERGER, H.:
Die Lungenfibrosen.
Rheinisches Ärzteblatt 16, 746 - 754 (1977)

22. KUNSTLING, T.R., GOODWIN, R.A., Des PREZ, R.M.:
Diffuse Interstitial Pulmonary Fibrosis (Cryptogenic Fibrosing Alveolitis).
Southern Med. J. 69 No. 4, 479 - 484/487 (1976)

23. LILLINGTON, G.A., SIEFKIN, A.M.:
Fibrosing Alveolitis - Causes, characteristics, and consequences.
Fibrosing Alveolitis Vol. 71 No. 4, 128 - 137 (1982)

24. MEDSGER, T. A. Jr., MASI, A. T., RODNAN, G. P. et al.:
Survival with systemic sclerosis (scleroderma). A life-table analysis of clinical and demographic factors in 309 patients.
Am. Intern. Med. 75, 369 - 376 (1971)

25. MEIER - SYDOW, J., KRONENBERGER, H., NERGER, Kh., RUST, M.:
Neue Entwicklungen auf dem Gebiet der interstitiellen Lungenerkrankungen.
Med. Klinik 76, Nr. 24, 676 - 682 (1981)

26. MEIER - SYDOW, J., RUST, M.:
Aussage der Lungenfunktionsanalyse über den Verlauf diffuser fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen.
In: Hamm, J.: Interstitielle Lungenerkarankungen und Lungenfibrosen, pp. 76 - 88, Thieme, Stuttgart (1975)

27. MILLER, A., CHUANG, M., TEIRSTEIN, A.S., SILTZBACH, L.E.:
Pulmonary function in stage I and II pulmonary fibrosis.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 278, 292 - 300 (1976)

28. NOLTE, D.:
Strahlenfibrosen.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 81, 394 - 404 (1975)

29. OLSON, D.S., NANDA KUMAR, U., FUNAHASHI, A.:
Case report progressive systemic sclerosis presenting as interstitial pulmonary fibrosis.
Postgrad. Med. 64, No. 1, 173 - 175 (1978)

30. PETERMANN, W.:
Verlaufskontrolle bei Lungenfibrosen - Welche Funktionsparameter spiegeln das klinische Bild wider?
Prax. Klin. Pneumol. 37, 53 - 56 (1983)

31. RUBIN, R.:
Fibrosierende Alveolitiden (interstitielle Pneumonien).
Prax. Pneumol. 36, 167 - 182 (1982)

32. RUDD, R.M., HASLAM, P.L., TURNER - WARWICK, M.:
Cryptogenic Fibrosing Alveolitis - Relationships of Pulmonary Physiology and Bronchoalveolar Lavage to Response to Treatment and Prognosis.
Am. Rev. Respir. Dis. 124, 1 - 8 (1981)

33. SCADDING, J.G.:
Diffuse pulmonary alveolar fibrosis.
Thorax 29, 271 - 81 (1974)

34. SCADDING, J.G., HINSON, K.F.W.:
Diffuse fibrosing alveolitis (diffuse interstitial fibrosis of the lungs). Correlation of histology and biopsy with prognosis.
Thorax (London) 22, 291 - 304 (1967)

35. SCHWARZ, M.I., MATTHAY, R.A., SAHN, S.A., STANFORD, R.E., MARMORSTEIN, B.L., SCHEINHORN, D.J.:
Interstitial Lung Disease in Polymyositis and Dermatomyositis: Analysis of Six Cases and Review of the Literature.
Medicine 55, No. 1, 89 - 104 (1976)

36. STABLEFORTH, D.E.:
Chronic lung disease - Pulmonary fibrosis.
Br. J. Hosp. Med. 22, 128 - 135 (1979)

37. STACK, B.H.R., CHOO - KANG, Y.F.J., HEARD, B.E.:
The prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis.
Thorax 27, 535 - 42 (1972)

38. THOMAS, P.:
Fibrosing alveolitis.
C M A Journal 119, 1211 - 16 (1978)

39. TURNER - WARWICK, M., BURROWS, B., JOHNSON, A.:
Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival.
Thorax 35, 171 - 180 (1980)

40. ULMER, W.T.:
Die Lungenfibrosen. (Neufassung)
Klinik der Gegenwart Bd. IX, E 673 - E 698/21 (1982)

41. WORTH, H., WORTH, G.:
A follow - up of lung function data and X - ray changes in patients with asbestos - related disease.
Arch. Immun. Ther. Exp. 30, 321 - 7 (1982)

42. WRIGHT, P.H., HEARD, B.E., STEEL, S.J., TURNER - WARWICK, M.:
Cryptogenic Fibrosing Alveolitis: Assesssment by Graded Trephine Lung Biopsy Histology Compared with Clinical, Radiographic, and Physiological Features.
Br. J. Dis. Chest 75, 61 - 70 (1981)

Aufrichtigen Dank schulde ich meinem verehrten akademischen Lehrer Herrn Professor Dr. med. Gerd Goeckenjan. In besonderer Weise bin ich Herrn Dr. med. Heinrich Worth für seinen wissenschaftlichen Rat und seine stetige Hilfe bei der Durchführung der Arbeit verpflichtet. Mein Dank gilt auch Frau Veronika Kleinen für die technische Hilfe im Lungenfunktionslabor.

LEBENSLAUF

Name: Wegener

Vornamen: Ursula Franziska Maria

Geburtsdatum: 20.01.1958

Geburtsort: Nordhorn

Eltern: Dr. med. Günther Wegener

Ehefrau Hildegard Wegener

Schulbildung:

1964-67 Katholische Volksschule Lengerich

1967-73 Mädchengymnasium Thuine, St. Georg- Stift

1973-76 Gymnasium Leoninum Handrup

1976 Reifeprüfung in Handrup

1976-82 Studium der Humanmedizin an der Universität Düsseldorf

26.10.82 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

08.11.82 Approbation als Arzt

seit 1.4.83 als Assistenzärztin beschäftigt in der Fachklinik Salzetal der LVA Westfalen in Bad Salzuflen (Kardiologie)

Chefarzt: Prof. Dr. E. Köhler